

(A) 2a,3-Dihydro-7H-pyrrolo(2,1-c)(1,4) benzodiazepin-7-one or 2a,3-dihydro-4H,8H-pyrido(2,1-c)(1,4) benzodiazepin-8-one derivs. of formula (I) are new. In (I), n = 1 or 2; R1 = H, halogen, OH, alkoxy, alkanoyloxy or O-1'-sibirosamine; R2 and R3 = H, halogen, OH, alkoxy or alkanoyloxy; or R1+R2 or R2+R3 = OCH2O; R4 = H, alkyl or alkanoyl; X = H, OH, alkoxy, alkanoyloxy, SH, alkylthio, CN, NH2, PO3H2 or SO3M; or R4+X in a bond; M = H or alkali(ne earth)metal; Y and Z = H, alkyl, alkoxy, carbonyl, CONH2, mono- or dialkylcarbamoyl, CN or PO3H2; provided that: (a) R3 and X are not both OMe when Y = CONHMe2 and Z = H; (b) X is not OH when R3 = OMe, Y = CONHMe2 and Z = H; (c) R3 and X are not both OH when Y = CONH2 or CONHMe, Z = H and R2 = Me (sic); (d) R1, R2, R3, R4 and X are not simultaneously O-1'-sibirosamine, methyl and hydroxyls respectively (sic) when Y = Me and Z = H. It is implied that the above provisos are intended to exclude porothramycin B, porothramycin A, anthramycin, mazethramycin and sibiromycin.

USE - (I) are antibacterial and antitumour agents stated to have lower toxicity than known pyrrolo(1,4)benzodiazepines (cf. US3524849).
0/0

Dwg. 0/0

| | |
|---------------------|---|
| FILE SEGMENT: | CPI |
| FIELD AVAILABILITY: | AB; GI; DCN |
| MANUAL CODES: | CPI: B05-B01E; B06-D16; B06-E05; B07-D02; B07-D04C; B12-A01; B12-G07; N02-C01; N02-F02 |

Ex: [Signature]

L5 ANSWER 1 OF 1 WPIX COPYRIGHT 2004 THOMSON DERWENT on STN
 ACCESSION NUMBER: 1992-398780 [48] WPIX
 DOC. NO. CPI: C1992-176903
 TITLE: New pyrrolo(1,4)benzodiazepine derivs. - useful as
 antitumoural antibiotics, e.g. against Staphylococcus.
 DERWENT CLASS: B02
 INVENTOR(S): FAVRE, F; LANGLOIS, N; TEMPETE-GAILLOURDET, C; WERNER, G
 H
 PATENT ASSIGNEE(S): (CNRS) CNRS CENT NAT RECH SCI
 COUNTRY COUNT: 17
 PATENT INFORMATION:

| PATENT NO | KIND | DATE | WEEK | LA | PG | MAIN | IPC |
|---|------|----------|-----------|----|----|---------------|-----|
| WO 9219620 | A1 | 19921112 | (199248)* | FR | 25 | C07D487-04 | |
| RW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LU MC NL SE | | | | | | | |
| W: CA JP US | | | | | | | |
| FR 2676230 | A1 | 19921113 | (199302) | | 20 | C07D487-04<-- | |

APPLICATION DETAILS:

| PATENT NO | KIND | APPLICATION | DATE |
|------------|------|---------------|----------|
| WO 9219620 | A1 | WO 1992-FR410 | 19920506 |
| FR 2676230 | A1 | FR 1991-5636 | 19910507 |

PRIORITY APPLN. INFO: FR 1991-5636 19910507
 REFERENCE PATENTS: 1.Jnl.Ref; US 3524849
 INT. PATENT CLASSIF.:
 MAIN: C07D487-04
 SECONDARY: A61K031-55; C07D207-12; C07D207-20; C07D211-40;
 C07D211-70; C07F009-38; C07H017-02
 INDEX: C07D207:20, C07D211:70, C07D243:14, C07D487:04;
 C07D209:00, C07D243:00, C07D487-04

GRAPHIC INFORMATION:

BASIC ABSTRACT:
 WO 9219620 A UPAB: 19931116

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 07.05.91.

⑬ Priorité :

⑭ Date de la mise à disposition du public de la demande : 13.11.92 Bulletin 92/46.

⑮ Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑯ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑰ Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) — FR.

⑱ Inventeur(s) : Langlois Nicole, Favre Florence, Tempête-Gallourdet Christiane et Werner Georges Hubert.

⑲ Titulaire(s) :

⑳ Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf Warcolin Ahner.

㉑ Nouveaux dérivés de pyrrolo [1,4]-benzodiazépines, leur procédé de préparation et médicaments les contenant.

㉒ L'invention concerne de nouveaux dérivés de pyrrolo[1,4]-benzodiazépines de formule I:
dans laquelle:

n = 1 ou 2, de préférence 1,
R₁, R₂, R₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, alcanoyloxyle ou deux substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylènedioxyle,
R₄ pouvant en outre correspondre au radical 0-1'-sibirosamine,

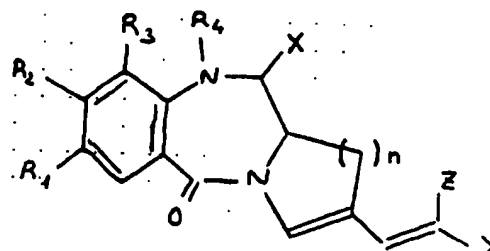
R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyloyle,

X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, alcanoyloxyle, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo(SO₃H), sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux ou bien

R₆ et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia),

Y, Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle ou N-alkyl ou N,N-dialkylamino carbonyle, cyano, phosphonate.

L'invention concerne également les médicaments concernant ces dérivés.



La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pyrrolo[1,4]-benzodiazépines, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

Elle concerne également les nouveaux composés utiles notamment
5 comme intermédiaires dans les procédés de préparation selon l'invention.

La famille des pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines est généralement connue comme étant dotée de propriétés antibiotiques et antitumorales. Ces composés sont par exemple décrits dans le brevet US 3 524 849.

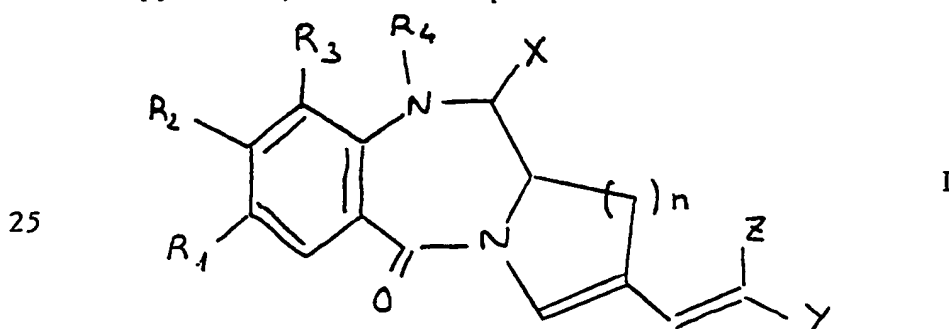
Néanmoins, ceux-ci présentent parfois également une toxicité
10 élevée, comme l'antramycine par exemple.

Ainsi un des objets de la présente invention est de proposer d'autres dérivés de la famille des pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines.

Un autre objet de l'invention est de proposer des dérivés de la famille des pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines présentant une toxicité plus
15 faible.

Un autre objet de l'invention est de proposer un procédé original permettant d'accéder aux dérivés de pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines, certains de ces composés ayant déjà été décrits.

La présente invention concerne donc en premier lieu des dérivés
20 de pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines de formules :



dans laquelle :

$n = 1$ ou 2 , de préférence 1 .

30 R_1, R_2, R_3 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, alcoyle, alcanoyloyle ou deux

- substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylènedioxye,
 R_1 pouvant en outre correspondre au radical O-1'-sibirosamine,
 R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoye,
 X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoxyle,
 5 alcanoyloxyle, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo(SO_3H),
 sulfonate de métal alcalin ou alcalino terreux ou bien
 R_4 et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia),
 Y , Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un
 radical alkyle, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle ou N-alkyl ou N,N-dialkyl-
 10 amino carbonyle, cyano, phosphonate,
 à la condition que :
 - lorsque Y représente un groupe diméthylaminocarbonyle et Z représente
 un atome d'hydrogène, R_3 et X ne représentent pas chacun un radical
 méthoxyle (porothramycine B) ou, lorsque R_3 représente un radical
 15 méthoxyle, X ne représente pas un radical hydroxyle (porothramycine A) et
 que
 - lorsque Y représente un groupe aminocarbonyle ou méthylamino
 carbonyle, Z représente un atome d'hydrogène et R_2 un radical méthyle,
 R_3 et X ne représentent pas chacun un radical hydroxyle (anthramycine,
 20 mazethramycine)
 - lorsque Y représente un groupe méthyle et Z un atome d'hydrogène, R_1 ,
 R_2 , R_3 , R_4 et X ne représentent pas respectivement et simultanément un
 radical O-1'-sibirosamine, méthyle et hydroxyles (sibiromycine).

Il a été trouvé que, en vue de répondre aux buts proposés par
 25 l'invention, R_3 correspondait de préférence à l'atome d'hydrogène. De
 préférence encore, R_1 , R_2 , R_3 correspondent à l'atome d'hydrogène.

Selon une variante avantageuse prise ou non en combinaison avec
 la précédente, Z est un atome d'hydrogène.

Selon un autre variante avantageuse prise ou non en combinaison
 30 avec les précédentes, R_4 est l'atome d'hydrogène.

Selon une autre variante avantageuse prise ou non en combinaison avec les précédentes, Y est un radical aminocarbonyle éventuellement N, ou N,N-alkylsubstitué.

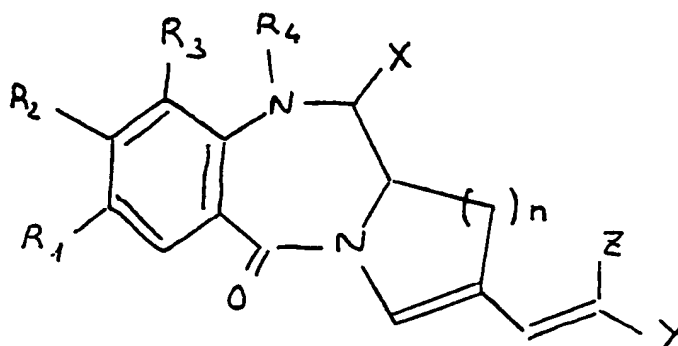
Dans la présente description, les radicaux alkyle, alcoxy, alcoylthio, alkyloxy ont, au plus, 6 atomes de carbone de préférence.

L'invention concerne également les médicaments consistant en un des composés selon l'invention, tels qu'ils viennent d'être décrits ci-avant et les compositions pharmaceutiques contenant au moins un de ces médicaments et un support acceptable. Ces médicaments et compositions sont utiles pour le traitement médical ou vétérinaire comme antibiotiques et antitumoraux.

Les compositions pharmaceutiques sont notamment formulées pour être ingérées oralement ou pour être injectées. Néanmoins, d'autres présentations peuvent également être envisagées dans le cadre de la présente invention.

La posologie dépendra pour partie de la maladie à traiter ainsi que de sa gravité et également du type de l'individu (poids, âge).

La présente invention a également pour objet un procédé permettant de préparer des dérivés de pyrrolo-[1-4]-benzodiazépines de formule I :



dans laquelle :

$n = 1$ ou 2 , de préférence 1 ,

R_1, R_2, R_3 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou

d'halogène, un radical hydroxyle, alcoyle, alcanoyloxy ou deux substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylènedioxy,

R_1 pouvant en outre correspondre au radical O-1'-sibirosamine,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyloxy,

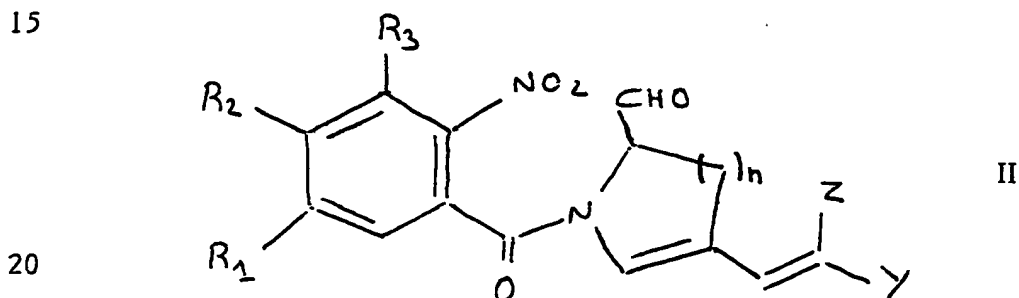
5 X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoyle, alcanoyloxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo(SO_3H), sulfonate de métal alcalin ou alcalino terreux ou bien

R_4 et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia),

Y, Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un
10 radical alkyle, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle ou N-alkyl ou N,N-dialkyl-amino carbonyle, cyano, phosphonate,

le procédé est caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de N-orthonitrobenzoyl-5-carboxyaldéhyde dihydro[4,5]pyrroles substitués de formule :

15



20

dans laquelle :

n, R_1 , R_2 , R_3 , Z, Y ont la même signification que dans la formule I au moyen d'un réducteur approprié.

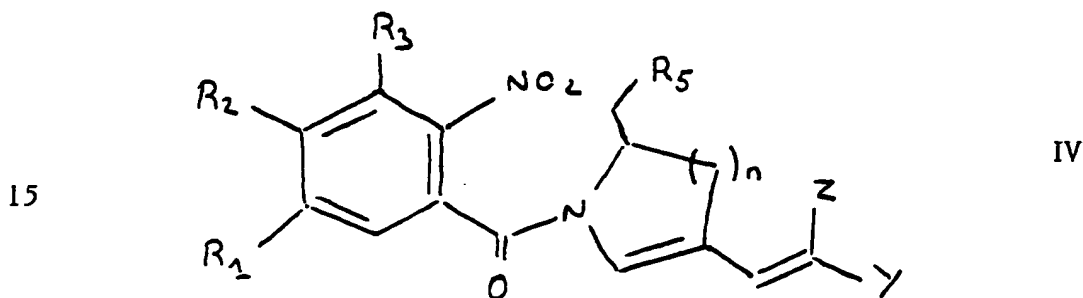
25 Parmi les réducteurs qui peuvent être utilisés, on peut citer l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le platine, le nickel, le palladium, de préférence le nickel.

On obtient le composé de formule Ia dans laquelle R_4 et X forment une liaison Δ et les substituants R_1 , R_2 , R_3 , Z et X ont la même
30 signification que dans la formule (I) précédemment définie.

Afin d'obtenir les composés de formule (I) dans laquelle R_4 et X ont les autres définitions possibles, on met en contact le composé de formule Ia avec un réactif nucléophile de formule R_4-X (III) de préférence l'hydrogénosulfite de sodium qui rend le composé soluble dans l'eau ou le méthanol.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule II.

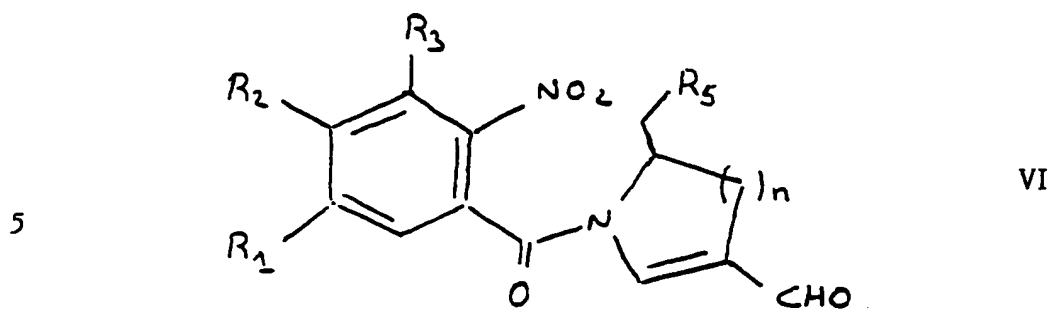
Le composé de formule II qui est un dérivé de N-orthonitrobenzoyl-5-carboxaldéhyde dihydro[4,5] pyrrole substitué peut être obtenu par oxydation des composés de formule IV



dans laquelle n , R_1 , R_2 , R_3 , Z et Y ont la même signification que dans la formule I et R_5 est un atome d'halogène ou un radical hydroxyle ou éventuellement un groupe hydroxyle protégé tel qu'un radical alcanoyloxy dont il faut éliminer le groupe protecteur avant la réaction par exemple par hydrolyse acide ou alcaline.

Une telle oxydation est par exemple effectuée de manière avantageuse par le diméthylsulfoxyde en présence d'un agent activant connu tel que SO_3 -pyridine, chlorure d'oxalyle, tétrafluoroborate d'argent ou par le périodine.

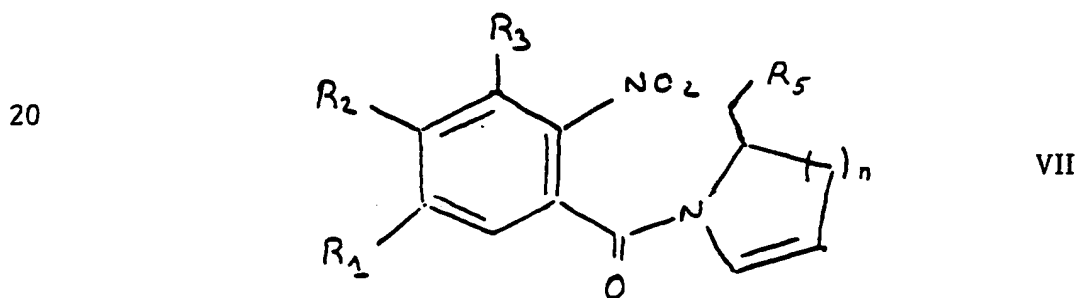
Les composés de formule IV peuvent être obtenus par réaction de Wittig d'un composé de formule $R_6R_7R_8P=CYZ$ (V), R_6 , R_7 , R_8 représentant un radical alkyle ou bien R_6 représente un atome d'oxygène et R_7 , R_8 représentent un radical alcoyle et Y et Z ont la même signification que dans la formule I sur un composé qui est un dérivé de N-orthonitrobenzoyl 5- CH_2-R_5 3-carboxaldéhyde dihydro[4,5] pyrrole de formule :



10. de préférence, dans les conditions suivantes :

- solvant polaire aprotique.

Les composés de formule générale VI sont obtenus en traitant avec le réactif formé par une quantité équimoléculaire de diméthylformamide et d'oxychlorure de phosphore, dans un solvant anhydre comme par
 15 exemple le dichlorométhane, un composé qui est un dérivé de N-orthonitrobenzoyl-(-5-CH₂-R₅) dihydro[4,5] pyrrole de formule générale VII :



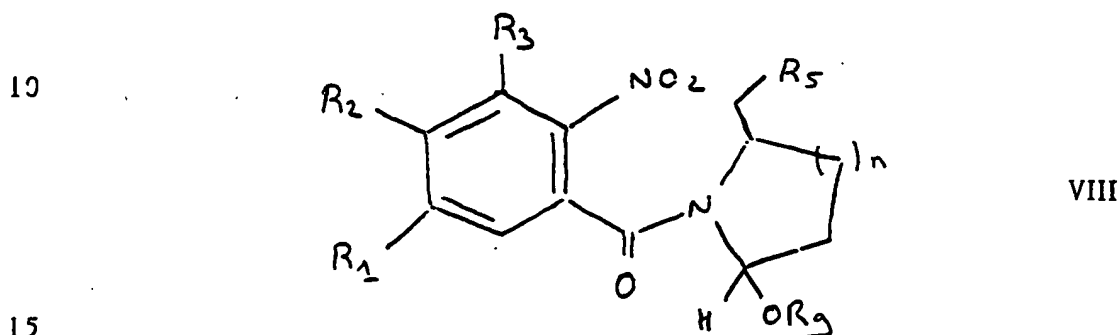
25

dans laquelle :

n, R₁, R₂, R₃, R₅ sont tels que définis dans la formule générale IV précédemment décrite.

30

Les composés de formule générale VII dans laquelle R_5 est un groupe hydroxyle, hydroxyle protégé ou halogène, n, R_1 à R_3 tels que définis à propos de la formule générale I sont obtenus par chauffage de préférence en présence d'un catalyseur tel que le paratoluène sulfonate de pyridinium ou le campho sulfonate de quinoléinium, d'un composé qui est un dérivé de N-orthonitrobenzoyl-(-5-CH₂- R_5)-(2-OR₉) tetrahydropyrrole de formule générale VIII



dans laquelle :

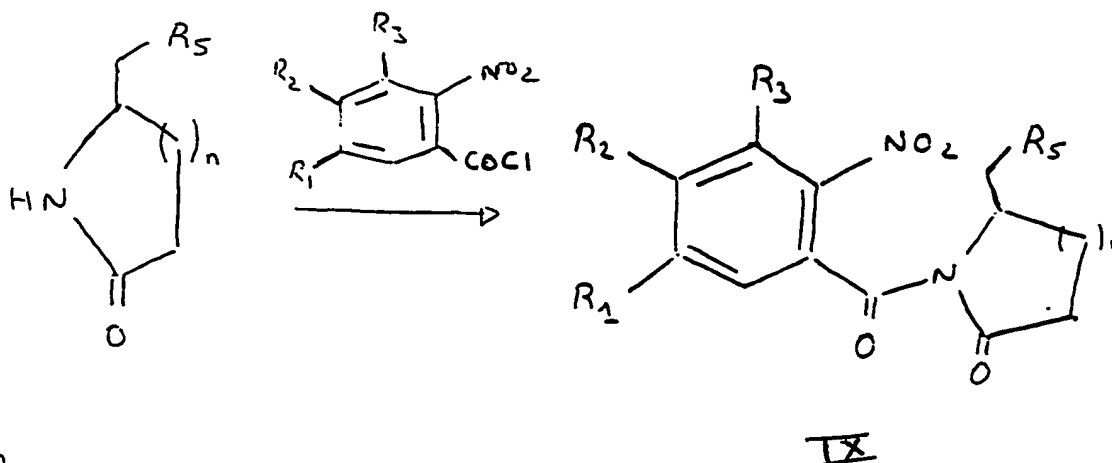
R_5 est un groupe hydroxyle ou hydroxyle protégé, comme par exemple un radical alcanoyloxy, ou atome d'halogène,

20 R_9 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyloxy, n, R_1, R_2, R_3 tels que définis à propos de la formule générale I dans un solvant anhydre tel que par exemple, le toluène, à une température inférieure ou égale à 110°C.

Les composés de formule VIII sont obtenus à partir de composés de formule générale IX comme décrit par N. Langlois, R.Z. Andriamialisoa, demande de brevet français n° 85 12882 et Tetrahedron Letters, 1986, 27, 1149, par réaction d'un agent réducteur avantageusement choisi parmi les borohydrures ou aluminohydrures en particulier l'hydrure de diisobutyl-aluminium utilisé à basse température, par exemple -70°C, selon le schéma réactionnel suivant :

25

30



10

La réduction partielle régiosélective des composés de formule générale IX dans laquelle :

- 15 R_5 est un groupe hydroxyle est protégé ou un halogène, n , R_1 , R_2 , R_3 tels que définis à propos de la formule générale I

conduit aux composés de formule générale VIII dans laquelle :

R_5 est un groupe hydroxyle est protégé ou halogène,

R_9 est un atome d'hydrogène,

- 20 n , R_1 , R_2 , R_3 tels que définis à propos de la formule générale I.

Ces composés peuvent être traités par un alcool en milieu acide ou/et par un anhydride ou un chlorure d'acide, pour donner les composés de formule générale VIII dans laquelle :

R_5 est un groupe hydroxyle ou hydroxyle protégé, formant par exemple
25 avantageusement un radical alcanoyloxy,

R_9 est un radical alkyle ou alcanoyle,

R_1 , R_2 , R_3 tels que définis à propos de la formule générale I.

L'hydroxyle peut être ensuite déprotégé si nécessaire.

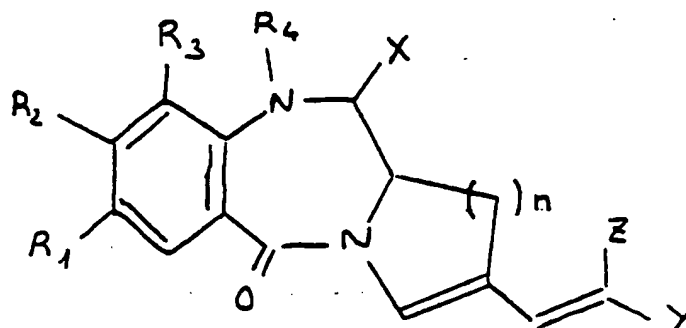
- Il doit être bien compris que le procédé tel que décrit et
30 revendiqué dans les termes indiqués ci-dessus peut être étendu à d'autres variantes consistant, par exemple, à transformer les substituants R_4 , X, Y, R_1 à l'une ou l'autre des étapes décrites ci-dessus.

Egalement, l'ordre des étapes conduisant de IV à II peut être inversée en réduisant dans un premier temps le groupe NO_2 de IV (composé IVa) puis en oxydant le groupe R_5 , ce qui conduit directement au composé Ia.

5 L'invention a également pour objet les composés de formule II, IV, IVa, VI, VII et VIII tels que décrits précédemment. Les composés sont notamment utiles comme intermédiaires dans le procédé de préparation des composés de formule I.

10 L'invention sera décrite plus en détail à l'aide d'exemples non limitatifs illustrant la synthèse de différents dérivés pyrrolo[1,4]benzodiazépines de formule générale I réunis dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU



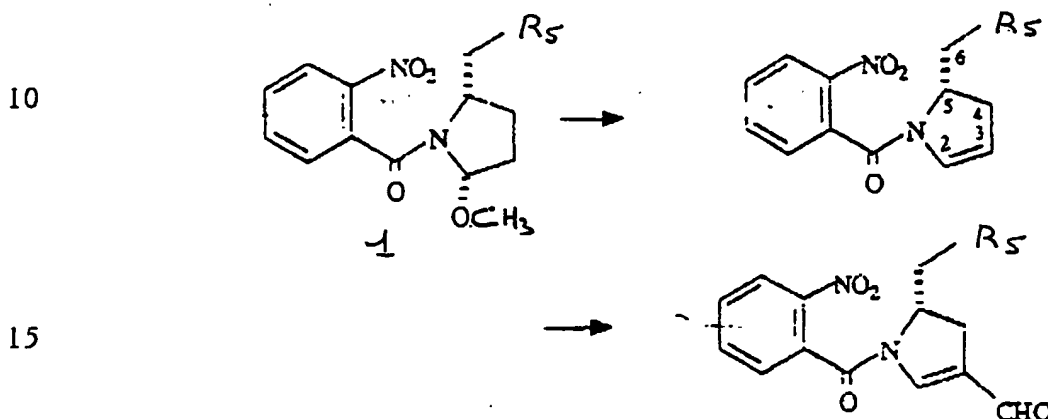
| N° | R_4 | X |
|----|------------------|-------------------------|
| 1 | liaison Δ | |
| 2 | H | OCH_3 |
| 3 | H | CN |
| 4 | H | SC_2H_5 |

Dans la description qui suit, $R_1=R_2=R_3=Z=H$; $Y=CON(CH_3)_2$

Exemple I : Préparation du composé n°1

5 I-1 - Préparation du N-orthonitrobenzoyl 5-acétyloxyméthyl
3-carboxaldéhyde dihydro[4,5] pyrrole de formule VI avec R_5 est acétyloxy.

La préparation est effectuée selon le schéma suivant :



A une solution du composé 1 (1,6 g, 4,97 mmols), on ajoute dans le toluène anhydre (12 ml) le camphosulfonate de quinoléinium (0,283 g, 0,78 mmole) pendant deux heures sous agitation sous azote à 110°C. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu après chromatographie sur colonne de silice fournit 90 %.

IR : cm^{-1} 3100, 2925, 2850, 1730, 1640, 1615, 1520.

La formylation est effectuée par une réaction de Vilsmeier-Haack pendant 2 h 30 à température ambiante avec un rendement quantitatif
 25 IR : 2900, 2825, 1735, 1650, 1600.

I-2 - Préparation du composé de formule IV où R_5 est acétyloxy ou hydroxyle

30 A une solution de [2-diméthylamino)-2-oxoéthyl] phosphonate de diéthyle (1,56 g, 7,0 mmols) dans le THF anhydre (30 ml) maintenue sous atmosphère inerte à 0°C, on ajoute sous agitation le nBuli (7,16 mmols, solution 1,5 M dans l'hexane). Après 30 minutes, l'aldéhyde obtenu en I-1 $R_5=OCOCH_3$, (1,75 g, (5,5 mmols) est ajouté en solution dans le THF anhydre (30 ml). Après réaction complète (20 minutes) et addition d'une

solution aqueuse de chlorure d'ammonium, le milieu réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle. Après traitement habituel, les constituants du produit brut (2,1g) peuvent être séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant dichlorométhane-méthanol (95-5)).

5 On obtient ainsi 1,83 g (86%) de composé IV protégé (R_5 =acétyloxy) :

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) : 2950, 1730, 1640, 1590 et 0,247 g

(13%) du composé IV hydroxylé (R_5 =OH) :

IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 3400, 2950, 2700, 1630.

10 Le composé IV hydroxylé peut être obtenu par déprotection du composé IV protégé par hydrolyse.

A une solution d'acétate IV (1,6 g, 4,13 mmoles) dans le dioxane (60 ml), maintenue sous atmosphère inerte, on ajoute une solution aqueuse de baryte $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 1N (27 ml). Le milieu réactionnel est agité à température
15 ambiante (+20°C) jusqu'à réaction complète (4 heures). Le mélange est amené à pH 7 par addition de dioxyde de carbone gazeux. Après filtration, le milieu est extrait par du dichlorométhane. Les traitements habituels fournissent le composé IV (1,4g, 98 %).

20 I-3 - Préparation du composé de formule II

A une solution de chlorure d'oxalyle (0,144 ml, 1,65 mmoles) dans le dichlorométhane anhydre (2 ml), maintenue sous agitation et sous argon à -30°C, on ajoute goutte à goutte une solution de diméthyl sulfoxyde (0,234 ml, 3,3 mmoles) dans le même solvant (2 ml). Après 15 minutes
25 d'agitation à -30°C, le composé IV hydroxylé (0,316 g, 0,916 mmoles) en solution dans le dichlorométhane anhydre (4 ml) est ajouté et l'agitation est maintenue à -30°C pendant 1 h 30, avant l'addition de diisopropyléthylamine (0,862 ml, 4,95 mmoles). Le milieu réactionnel est agité 10 minutes à -30°C puis 30 minutes à 0°C avant l'hydrolyse par un tampon à pH 5,6

30

(citrate-phosphate, 90 ml). L'aldéhyde est extrait 3 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml, 90 ml, 90 ml). Après 3 lavages par de l'eau distillée (10 ml, 9 ml, 9 ml) et traitements habituels, les phases organiques fournissent le composé II 267 mg (85 %) :

5 IR (cm^{-1}) : 3300 (forme hydratée), 2920, 1720 (faible), 1630, 1595.

I-4 - Préparation du composé de formule I où R_4 et X forment ensemble une liaison Δ (formule Ia) composé n°1

Une solution du composé II (0,34 g, 1 mmole) dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol 85-15 (12 ml) est ajoutée à un excès de nickel de Raney maintenu sous agitation à température ordinaire. Après réaction complète, le mélange est filtré sur une petite colonne de silice (70-230 mesh) et la silice est rincée par un mélange acétate d'éthyle-méthanol 85-15. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner le composé

10

15 I : MS (m/z) : 295 (M+), 120 (100 %).

Exemple II : Préparation du composé n° 2

Le composé n°1 est transformé sans purification en composé n° 2.

Au composé n° 1, en solution dans un mélange dichlorométhane-méthanol 9-1 (2 ml), on ajoute une solution d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (15 μl %, 3,6 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 heures avant évaporation des solvants sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans le méthanol anhydre (147 mg, 45 %). Une chromatographie des eaux-mères sur silice fournit encore 20 % de

20

25 produit :

P.F.(déc) : 228°C,

IR (cm^{-1}) = 3300, 2924, 2850, 1620.

Exemple III : Préparation du composé n° 3

30 A une solution de composé n° 2 (65,4 mg, 0,2 mmole) dans le dichlorométhane anhydre (1,3 ml) refroidie à 0°C, on ajoute sous argon et sous agitation le cyanotriméthylsilane (29,7 mg, 0,3 mmole) et une

quantité catalytique de tétrachlorure d'étain. Après réaction complète contrôlée par CCM et élimination des produits volatils par évaporation sous pression réduite, le produit, en solution dans l'acétate d'éthyle est lavé par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 1 %. La phase aqueuse est
5 extraite encore deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques fournissent après traitements habituels le composé n° 3 (55 mg) qui peut être purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice (éluant : acétate d'éthyle) :

IR = 3390, 3320, 3000, 2305, 1645.

10

Exemple IV : préparation du composé n° 4

a) A une solution des eaux-mères de cristallisation du composé n° 2 (32,7 mg, 0,1 mmole) dans le dichlorométhane anhydre (0,15 ml), on ajoute sous argon à température ordinaire une solution à 10 % d'éthane-
15 thiol dans le dichlorométhane anhydre (0,33 ml) et une quantité catalytique de dichlorure de zinc. Après une heure d'agitation, le produit est séparé par chromatographie sur couche épaisse de silice (éluant: acétate d'éthyle), 12 mg (35 %) :

IR = 3300, 2925, 1628.

20

b) A une solution du composé n° 1 préparé selon l'exemple 1 (29,5 mg, 0,1 mmole), en solution dans le dichlorométhane anhydre (0,3 ml), on ajoute sous argon à température ambiante une solution à 10 % d'éthanethiol dans le dichlorométhane anhydre (0,2 ml). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est traité comme
25 précédemment pour fournir 9 mg (25 %) du composé n° 4.

Essais biologiques

Ces essais sont effectués sur le composé n° 2.

30

Activité antibiotique :

Sur Staphylococcus, la concentration minimale d'inhibition (CMI) établie expérimentalement sur une gamme de concentration de 0 à 1 mg/ml donne une CMI de l'ordre de 60 µg/ml.

Activité cytotoxique

Sur la lignée KB [(cellules cancéreuses humaines rhinopharynx)] :

| | | | | | | |
|---|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 5 | C μ g/ml | 1 | 0.5 | 0.1 | 0.05 | 0.01 |
| | C mol/l | $3.06.10^{-6}$ | $1.53.10^{-6}$ | $3.06.10^{-7}$ | $1.53.10^{-7}$ | $3.06.10^{-8}$ |
| | % inhibition | 100 | 100 | 100 | 100 | 38 |

10 - Sur la lignée VERO (cellules de rein de singe)

DL50 sur KB : $0,87 \cdot 10^{-7}$ M

DL50 sur VERO : $0,75 \cdot 10^{-7}$ M

15 - Sur deux lignées KB, la première sauvage KB 3-1 et la seconde, dérivée de la première KB-V1 présentant un phénotype de résistance à la vinblastine (la souche résistante est entretenue en présence de 1μ g/ml de vinblastine) :

DL50 sur KB_R = DL50 sur KB_S environ $0,8.10^{-7}$ M

20 - Sur deux lignées K562 érythroleucémiques humaines respectivement résistante et sensible à la doxorubicine (adriblastine), la lignée résistante est entretenue en présence de 10^{-7} M d'adriblastine :

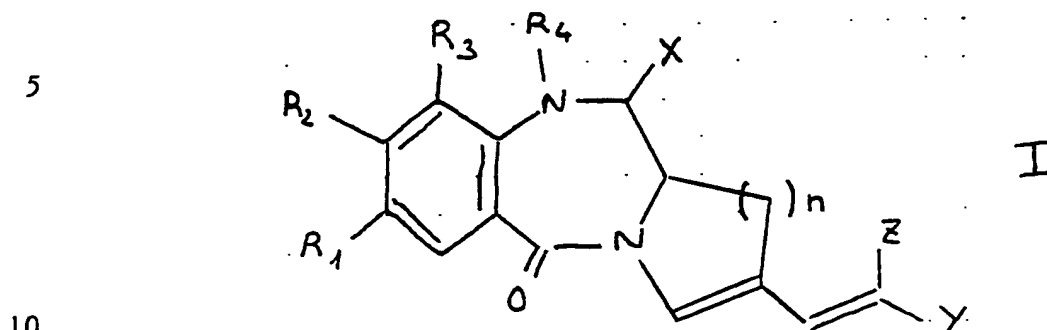
DL50 sur K562_R = DL50 sur K562_S environ $0,85.10^{-7}$ M.

25

30

REVENDECATIONS

1. Dérivés de pyrrolo[1,4]-benzodiazépines de formule :



dans laquelle :

$n = 1$ ou 2 , de préférence 1 ,

R_1, R_2, R_3 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, alcoyle, alcanoyloxy ou deux substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylènedioxy,

R_1 pouvant en outre correspondre au radical O-1'-sibirosamine,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyl,

X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoyle, alcanoyloxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo(SO_3H),

sulfonate de métal alcalin ou alcalino terreux ou bien

R_4 et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia),

Y, Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alcoxycarbonyl, aminocarbonyl ou N-alkyl ou N,N-dialkyl-amino carbonyl, cyano, phosphonate,

à la condition que :

- lorsque Y représente un groupe diméthylaminocarbonyl et Z représente un atome d'hydrogène, R_3 et X ne représente pas chacun un radical méthoxyle (porothramycine B) ou, lorsque R_3 représente un radical méthoxyle, X ne représente pas un radical hydroxyle (porothramycine A) et

que

- lorsque Y représente un groupe aminocarbonyle ou méthylamino carbonyle, Z représente un atome d'hydrogène et R_2 un radical méthyle, R_3 et X ne représentent pas chacun un radical hydroxyde (anthramycine, mazethramycine)

- 5 - lorsque Y représente un groupe méthyle et Z un atome d'hydrogène, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et X ne représentent pas respectivement simultanément un radical 0-1'sibirosamine, méthyle et hydroxydes (sibiromycine).

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_3 est l'atome d'hydrogène.

- 10 3. Dérivés selon la revendication 2, caractérisés en ce que R_1 , R_2 correspondent à l'atome d'hydrogène.

4. Dérivés selon la revendication 2 ou 3, caractérisés en ce que Z est un atome d'hydrogène.

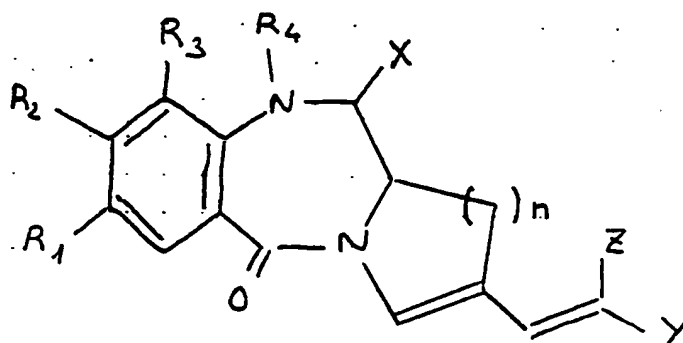
- 15 5. Dérivés selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisés en ce que R_4 est l'atome d'hydrogène.

6. Dérivés selon l'une des revendications 2 à 5, caractérisés en ce que Y est un radical aminocarbonyle éventuellement N ou N,N-alkyl substitué.

7. Procédé de préparation de composés de formule I :

20

25



dans laquelle :

- 30 n = 1 ou 2, de préférence 1,

R_1, R_2, R_3 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, alcoyle, alcanoyloxy ou deux substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylènedioxy,

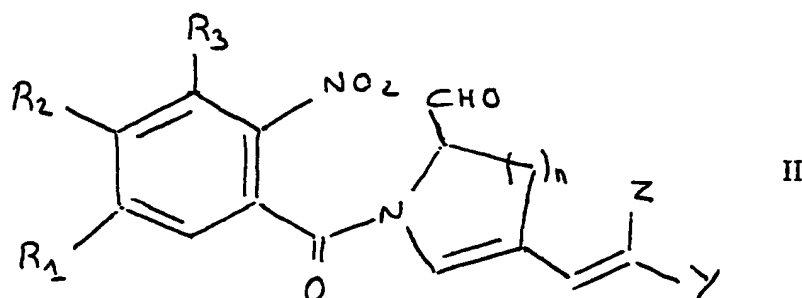
R_1 pouvant en outre correspondre au radical 0-1'-sibirosamine,

5 R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyloxy, X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoyle, alcanoyloxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo(SO_3H), sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux ou bien

R_4 et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia),

10 Y, Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alcoycarbonyl, aminocarbonyl ou N-alkyl ou N,N-dialkyl-amino carbonyl, cyano, phosphonate, caractérisé en ce que l'on réduit un N-orthonitrobenzoyl-5-carboxaldéhyde dihydropyrroles substitués de formule générale II

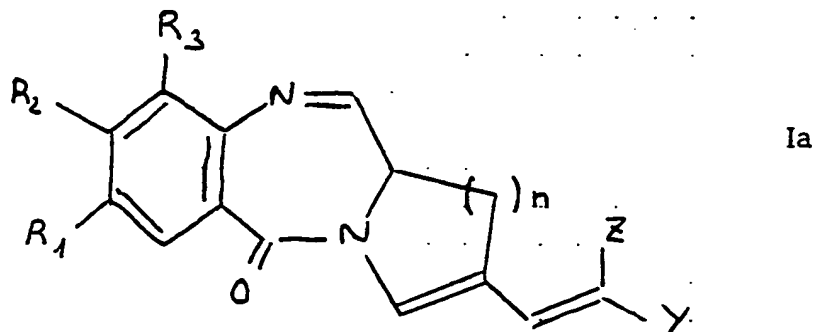
15



20

dans laquelle R_1, R_2, R_3, Y et Z ont les significations données à propos de la formule générale I et en ce que, le cas échéant, le dérivé de formule générale Ia ainsi obtenu :

25



30

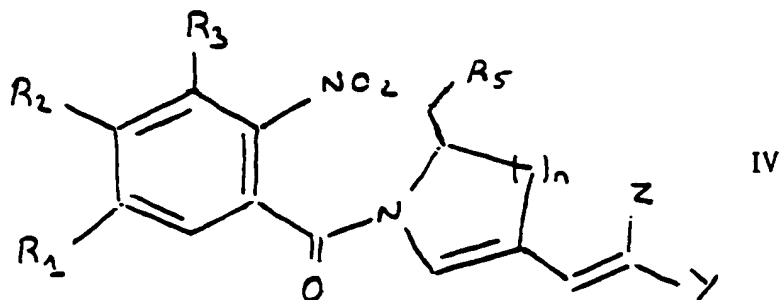
est mis à réagir avec un réactif nucléophile de formule R_4X (III) pour obtenir un composé de formule générale I dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoylo,

X représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, alcanoyloxyle, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo ($-SO_3H$) ou sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la réduction du composé de formule II est effectuée au moyen d'un catalyseur notamment au nickel, au palladium ou au platine en présence d'hydrogène.

9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le réactif nucléophile est l'hydrogéné sulfite de sodium ou le méthanol.

10. Procédé de préparation des composés de formule II, caractérisé en ce qu'ils sont obtenus par oxydation de composés de formule générale IV :



dans laquelle n, R_1 , R_2 , R_3 , Z et Y ont la même signification que dans la formule I et R_5 est un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle protégé avec dans ce dernier cas une déprotection préalable.

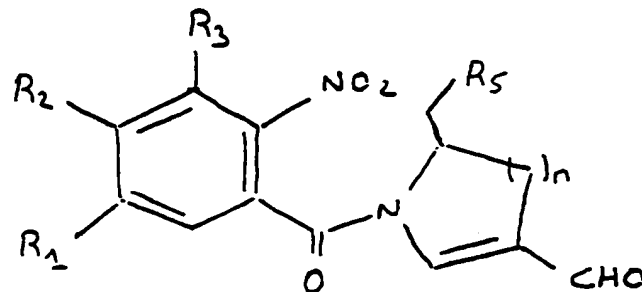
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'oxydation est effectuée par le diméthylsulfoxyde en présence d'un agent activant ou par le périodine.

12. Procédé de préparation de formule de formule IV, caractérisé en ce qu'ils sont obtenus par mise en contact d'un réactif de formule générale (V) $R_6R_7R_8P = CYZ$ dans laquelle R_6 , R_7 , R_8 représentent un

radical alkyle ou bien R_6 représente un atome d'hydrogène, R_7 et R_8 représentant un radical alcoxy et où Y et Z ont la même signification que dans la formule I d'un composé de formule générale VI :

5

10



VI

dans laquelle

R_5 représente un groupe hydroxyle ou hydroxyle protégé ou un atome d'halogène,

15

R_1 , R_2 , R_3 ont les significations données à la revendication 1.

13. Dérivés de formule II, IV, VI, utiles notamment comme intermédiaires pour la préparation des composés de formule I selon les procédés des revendications 7 à 12.

20

14. Médicament consistant en un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 6.

15. Composition pharmaceutique contenant au moins un médicament selon la revendication 14 et un support acceptable.

25

30

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9105636
FA 460450

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|--|---|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| D, A | US-A-3 524 849 (A. D. BATCHO ET AL.) * colonne 1, ligne 15 - colonne 1, ligne 40 * | 1, 15 |
| | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) |
| | | C07D A61K |
| Date d'achèvement de la recherche 10 JANVIER 1992 | | Examinateur ALFARO FAUS I. |
| <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons * : membre de la même famille, document correspondant</p> | | |